

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

35

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Robert TRICOT

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 10 Avril 1915, à Saint-Brice-sous-Forêt (Seine-et-Oise)

LA RÉACTION
XANTHO-PROTÉIQUE
CHEZ LES NÉPHRÉTIQUES

Président : M. RATHERY, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Robert TRICOT

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 10 Avril 1915, à Saint-Brice-sous-Forêt (Seine-et-Oise)

LA RÉACTION
XANTHO-PROTÉIQUE
CHEZ LES NÉPHRÉTIQUES

Président : M. RATHERY, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY
	RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BAL'HAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	VELTER.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	HARVIER.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la tuberculose	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	TROISIER.
Clinique de cardiologie	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	LAUBRY.
Assistance médico-sociale	Clovis VINCENT.
	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER .. Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.) .. Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{me} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie chirurgicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENEGRE Pathologie médicale.
 M^{me} J. LEVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirur-
 gicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHTER Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.



III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

à titre permanent

ALAJOUANINE .
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER ..
DONZELOT
DUVOIR
GASTINEL
HUGUENIN
LAROUCHE (G.)..
LIAN
MOREAU
PIEDELIEVRE .
SEZARY

Clinique médicale.

BASSET
BROCQ
CADENAT
GATELLIER ...
de GAUDART
d'ALLAINES..
LEVEUF
MOULONGUET..
MOURE
OUENU

Clinique chirurgicale

ECALLE } Clinique obstétricale.
METZGER }
PORTES }
VIGNES }

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé		Education physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
RUPPE		Stomatologie.
WEIL-HALLE		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur RATHERY

Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Cochin

*Qui nous a inspiré ce travail, qui a
bien voulu nous admettre à travailler
dans son service et son laboratoire,
et qui n'a cessé de nous prodiguer les
conseils et les encouragements qui
nous ont permis de le mener à bien.
Qu'il nous soit permis de lui expri-
mer notre respectueuse reconnaissance
et nos remerciements pour avoir bien
voulu nous faire l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur LEMIERRE

Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de clinique des Maladies infectieuses
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard

De qui, après avoir suivi l'enseignement, nous avons pu apprécier l'inlassable bienveillance. Qu'il veuille bien croire à nos sentiments très respectueux et à notre désir de continuer à profiter de ses conseils.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur Agrégé BRULE

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Tenon

*Qui nous a guidé dans nos études
médicales, et qui fut pour nous un
maître respecté, nous exprimons nos
sentiments de profond attachement.*

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur KAPLAN

Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui a bien voulu nous accueillir dans
son service et nous témoigner beau-
coup de bienveillance, nous exprimons
notre profonde reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur HILLEMAND

Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui nous a toujours témoigné une
très grande amitié, et nous a aidé dans
des moments douloureux, nous tenons
à dire notre profonde affection.*

A Monsieur le Docteur LAPORTE

Médecin des Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Docteur DEROT

Médecin des Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Docteur FROMENT

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Docteur REILLY

Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris

A Monsieur de TRAVERSE

Chef de travaux à l'Institut d'Hydrologie
de la Faculté de Médecine de Paris

A Monsieur le Docteur RANGIER

Chef de Travaux pratiques
à la Faculté de Médecine de Paris

A MES MAITRES DES HOPITAUX

Stage

Monsieur le Professeur SERGENT
Monsieur le Professeur GOSSET
Monsieur le Professeur Agrégé BRULE
Monsieur le Professeur Agrégé CADENAT

Externat

Monsieur le Professeur LEMAITRE
Monsieur le Docteur LEMELAND (*In Memoriam*)
Monsieur le Professeur Agrégé CADENAT
Monsieur le Professeur LEMIERRE
Monsieur le Professeur Agrégé BRULE

Internat

Monsieur le Professeur RATHERY
Monsieur le Docteur KAPLAN

A Monsieur le Professeur LEMIERRE
A Monsieur le Professeur Agrégé BRULE
A Monsieur le Professeur Agrégé ALAJOUANINE
A Monsieur le Professeur Agrégé BRULE
A Monsieur le Professeur agrégé SOULIE

Qui ont bien voulu nous faire l'honneur de nous accepter comme élève, dans nos futures années d'Internat.

A MES CONFERENCIERS D'EXTERNAT
ET D'INTERNAT

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A MES AMIS

INTRODUCTION

L'étude de la réaction xantho-protéique est intéressante pour le diagnostic et le pronostic des affections rénales.

Le rôle du syndrome humoral a été longuement envisagé dans ces affections; c'est tout d'abord à l'étude du rôle de l'urée sanguine que se consacrèrent cliniciens et expérimentateurs. Depuis PRÉVOST et DUMAS en 1823, de nombreux auteurs : BRIGHT et BABINGTON, PIERRY, WURTZ et CHALVET, LÉCORCHÉ et TALAMON envisagèrent quel rôle pouvait avoir l'urée sanguine et arrivèrent d'ailleurs à des conclusions bien différentes. Mais ce sont les travaux de WIDAL et de son école qui montrèrent l'intérêt considérable du dosage de l'urée sanguine pour le diagnostic et le pronostic des néphrites. En effet, les lois de WIDAL ont constitué et constituent encore un élément de pronostic d'une valeur indiscutable, qui se vérifie dans la presque totalité des cas.

Les travaux d'AMBARD sur la constante uréo-sécrétoire sont venus préciser, en certains points, les lois de WIDAL et ont éclairé d'un jour tout à fait nouveau l'étude des affections du rein. Ses lois d'élimination, ayant pour aboutissant la recherche de la

constante uréo-sécrétoire, dominant encore la physiopathologie rénale.

Cependant, un certain nombre d'auteurs ont cherché à rattacher les accidents toxiques observés au cours des néphrites à des substances autres que l'urée. Si, en effet, l'accumulation en quantité importante de l'urée dans le sang, au cours des néphrites, en accord avec les lois de WIDAL est d'un pronostic sérieux, sinon fatal lorsqu'elle atteint un certain taux, l'on peut se demander si les différents troubles observés chez les azotémiques sont bien sous la dépendance directe de la rétention de l'urée. « L'urée n'est-elle pas le témoin d'un trouble profond de la sécrétion rénale qui, seul, déterminerait, par un mécanisme complexe, les différents symptômes qu'on voit survenir chez les azotémiques? »

L'urée, bien que douée d'une certaine toxicité, n'est pas extrêmement toxique : elle existe dans le sérum normal et l'urine d'un sujet normal en élimine, dans certains cas, jusqu'à 30 grammes par 24 heures. Certains troubles observés chez les azotémiques sont sous la dépendance directe de la rétention uréique, l'urée constitue toujours une méthode précieuse quant à l'étude du fonctionnement rénal, mais d'autres symptômes observés ne semblent pas toujours en rapport avec l'élévation du taux de l'urée sanguine. Cette observation, faite par un très grand nombre d'auteurs, a ouvert la voie à une série de recherches tendant à adjoindre au dosage de l'urée sanguine et à la constante d'Ambard, l'étude et le dosage d'autres corps azotés toxiques.

Les recherches ont porté sur l'ensemble des pro-

duits azotés qui constituent ce que l'on appelle l'azote non protidique du sérum sanguin.

En Allemagne, on a étudié le rôle de l'azote total : azote non protidique du sérum (Reststickstoff) que l'on dose après précipitation des protéines du sérum par des agents divers : acide trichloracétique par exemple. L'urée ne constitue, en effet, qu'une partie de cet azote total : sur 100 gr. d'azote total, l'urée n'entre seulement que pour 52 gr. 55, il reste 47 gr. 45 d'azote dit « azote résiduel ». CARNOT, GÉRARD et M^{me} MOISSONNIER, RATHERY, GRUAT, M^{me} LÉVINA et BORDET, BRODIN, CHABANIER et GASTRO GALHARDO ont consacré des travaux à cette étude : ils en ont conclu que si l'élévation de l'azote résiduel est habituellement d'un mauvais pronostic, cet azote peut être bas avec une urée sanguine élevée dans des formes très graves de néphrite.

D'autres auteurs ont essayé d'étudier les différents constituants de cet « azote résiduel » dans le but de déterminer ceux qui provoquaient les manifestations observées.

Les modifications de l'acide urique, déjà signalées par GARROD, LÉCORCHÉ et TALAMON, furent envisagées par CHESTER JONES, CHAUFFARD et GRIGAUT. Pour RATHERY, DEROT et de TRAVERSE, le chiffre de 4 centigrammes paraît être le chiffre normal moyen. FOLIN et DENIS, MYERS FINE et LOUGH, CHAUFFARD, BRODIN et GRIGAUT, M.-P. WEIL, UPHAM et HIGLEY, CRISTOL et PUECH envisagèrent les variations de ce corps dans les néphrites; JEANBRAN, CRISTOL et NICOLITCH admettent que l'élévation de l'acide urique est antérieure à celle de l'urée et est un signe d'alarme très précoce.

L'étude de la créatinine sanguine a été faite par FOLIN, ROSENBERG, MYERS et LOUGH, SILVIO, ROLANDE GAVRILA, TURRIES, JEANBRAU et CRISTOL. RATHERY et DEROT ont constaté que chez les néphrétiques l'élévation de la créatinine est plus tardive que celle de l'urée sanguine, mais a une signification pronostique toujours grave. RATHERY et FROMENT concluent que l'uricémie serait plus sensible et plus précoce que l'augmentation de l'urée; l'hypercréatinémie serait plus tardive, mais indiquerait mieux le pronostic immédiat.

L'état de la créatine sanguine aurait pour VOLHARD et BECHER une signification moins importante que celle de la créatinine.

L. WIDAL et LAUDAT, JEANBRAU et CRISTOL, BECHER et HERMANN, BERGLUND ont étudié les modifications des acides aminés. Pour MARTENS, WIDAL et LAUDAT, les acides aminés peuvent être retenus dans le sang au stade de néphrite grave.

Cependant, en dehors de ces corps qui ont pu être dosés, une certaine quantité d'azote restait à étudier : environ le tiers de l'azote résiduel, soit 16 gr. 80 sur 100 gr. d'azote total.

Les albumoses furent l'objet de travaux d'ERIK WOLFF, DELAUNAY et SEREGÉ, HUGOUNENQ, les polypeptides de ceux de PUECH et CRISTOL, de MARTENS, de FIESSINGER, OLIVIER, HERBAIN et LANÇON qui, après les avoir précipités, les ont dosés par différence et ont exprimé les résultats en azote : indice de polypeptidémie. GOIFFON et SPAEY ont proposé un dosage colorimétrique et ont exprimé les résultats en tyrosine. RATHERY, de TRAVERSE et M^{me} LE BIHAN ont fait une

étude comparée de la valeur pronostique de la polypeptidémie. Ils en ont conclu que cette recherche renferme encore de nombreuses inconnues, notamment en ce qui concerne sa technique.

Les modifications de l'indoxylémie furent relatées par OBERMAYER et POPPER, TSCHERKOFF, JOLLES, HASS, ROSENBERG, SNAPPER, BOMMEL VAN VLOTEN, DORNER, MONIAS, SHAPIRO et BELTRAMETTI, à l'étranger; en France par DERRIEN, M^{lle} GIRAUD, GUY LAROCHE, GRIGAUT, SERANE, BREHIER, RATHERY et SIGWALD, HEITZ-BOYER et GIRAUD, THIERS et KRAUTHAMER, J.-J. SERANE. Nous devons faire remarquer le fait que les putréfactions intestinales constituent la source la plus importante de l'indoxyl dans l'organisme. On peut donc reprocher aux conclusions tirées du dosage de ce corps dans le sang d'être en rapport non seulement avec le degré d'imperméabilité rénale, mais encore et peut-être plus avec l'intensité des putréfactions intestinales : c'est d'ailleurs un fait que BECHER a remarqué lorsqu'il a constaté qu'une indoxylémie basse pouvait accompagner des lésions rénales graves, mais qu'une indoxylémie élevée était toujours de pronostic sombre.

BECHER chercha quel pouvait être, parmi ces nombreux corps faisant partie de l'azote résiduel, le rôle de ceux que révélait la réaction xantho-protéique dans les phénomènes toxiques observés chez les azotémiques. La réaction xantho-protéique rend compte de tout un bloc de corps auxquels on attribue une haute toxicité provenant de la désintégration d'acides aminés et dont la rétention joue sans doute un rôle important dans le retentissement de la lésion rénale sur

l'organisme et en particulier sur la cellule hépatique dont on connaît le rôle dans la transformation des éléments azotés, peut-être même sur d'autres éléments glandulaires : éléments endocriniens par exemple.

SIKORWSKI montra le premier le rôle des composés phénoliques dans la réaction et MORNER la trouva positive avec la tyrosine et le tryptophane. BECHER montra que la réaction, en dehors de nombreuses autres affections qui exagèrent la production et la quantité des composés phénoliques : stase intestinale, affections hépatiques, était particulièrement élevée au cours de certaines affections rénales; c'est au cours des néphrites chroniques que la réaction présentait les plus fortes augmentations.

Depuis lors, de nombreux travaux furent consacrés à cette réaction à l'étranger. En France, RATHERY et WAITZ lui consacrèrent, en 1930, une étude clinique et expérimentale. RATHERY et SIGWALD firent une étude comparée de cette réaction, de l'indoxylémie et de l'urée sanguine.

Il nous a semblé bon de rappeler la valeur de ce test que nous avons pratiqué dans le service du Professeur RATHERY et au laboratoire de « l'Institut de Biologie Clinique de l'Université de Paris », à l'Hôpital Cochin.

La réaction est d'une technique facile, sans qu'il soit besoin d'un appareillage complexe : la détermination de l'azote total, de l'azote résiduel, de l'azote polypeptique est toujours en effet très délicate et ne peut être confiée qu'à des techniciens éprouvés. La réaction xantho-protéique, comme nous allons le voir, est aisée-

ment praticable par tous et est un complément très utile au dosage de l'urée sanguine.

Puisque nous opérons sur le sérum sanguin déféqué par l'acide trichloracétique, nous apprécions, indépendamment de l'urée sanguine, certains éléments de cet azote résiduel qui comprend un ensemble de corps tels que : l'acide urique, la créatine, la créatinine, les polypeptides, le glutathion; les acides aminés, les déchets soufrés, etc. Nous complétons ainsi l'étude de l'azote uréique en suivant les variations d'un élément azoté facile à doser (sans faire de détermination de l'azote total), second test simple, qui permet d'étudier le syndrome humoral dans les néphrites et d'avoir, pour le clinicien, un deuxième élément commode de diagnostic et de pronostic.

PLAN DE CE TRAVAIL

Dans un premier chapitre

nous étudierons la réaction, sa technique, sa signification chimique.

Dans un deuxième chapitre

nous rapporterons l'étude expérimentale de la réaction.

Dans un troisième chapitre

nous montrerons les résultats cliniques de la réaction en la comparant à l'étude de l'urée sanguine.

Puis,

Dans un quatrième chapitre

nous essaierons de tirer, de cet ensemble d'observations, une interprétation des résultats.

CHAPITRE PREMIER

LA REACTION — SA TECHNIQUE SA SIGNIFICATION CHIMIQUE

Cette réaction, comme son nom l'indique, est une coloration jaune produite dans certaines conditions avec de l'acide nitrique fort. Après refroidissement et addition d'ammoniaque ou d'alcali, la couleur de la solution vire au jaune orangé : elle est basée sur un fait d'observation commune, que l'acide azotique en contact prolongé avec la peau donne des taches jaunes dues aux acides aminés aromatiques qu'elle renferme.

Cette réaction se prête à un dosage colorimétrique de la tyrosine et a été étudiée par un certain nombre d'auteurs.

TECHNIQUE

La technique utilisée est basée sur le principe de BECHER.

Nous opérons de la façon suivante :

On utilise le sang, le plasma, ou le sérum (normalement les chiffres sont analogues. Dans l'insuffisance

rénale, les chiffres sont plus élevés dans le sérum que dans le sang total).

1° On défèque avec de l'acide trichloracétique à 20 %, employé à parties égales avec le sérum. On filtre.

2° On fait bouillir pendant 30 secondes dans un tube à essai :

2 cc. du filtrat
et 0,5 cc. d'acide nitrique concentré.

3° On laisse refroidir.

4° On ajoute 1,5 cc. de lessive de soude à 33 %.
On complète à 4 cc. avec de l'eau.

5° On attend 10 minutes.

6° On compare au colorimètre avec une solution titrée de bichromate de potassium à 0,03874 %, à laquelle on attribue la valeur : 100.

Le chiffre normal est inférieur à 25.

SIGNIFICATION CHIMIQUE

D'après STEEN (W.-B.), rapportant les travaux de ROSE et ALVING, la réaction xantho-protéique égale à 100 correspond à une concentration de tyrosine de 7 mmgr. 2 pour 100 cc.

D'après VAN SLYKE, la réaction xantho-protéique ainsi pratiquée est positive avec la tyrosine, la phénylalanine et le tryptophane, c'est-à-dire 3 acides aminés à noyaux aromatiques. C'est pour cette raison que nous n'avons pas donné les résultats en tyrosine, mais en nous rapportant à un index choisi arbitrairement, comparativement à une solution de bichromate de potassium à 0,3874 %.

La réaction peut être faite sans colorimètre, en utilisant par exemple le procédé proposé par W.-B. STEEN : solutions diluées de bichromate de potassium. Les solutions sont placées dans des tubes Wassermann : la solution non diluée est appelée 1, la solution à 90 % est appelée 2 et ainsi de suite jusqu'à 10 % qui est appelée 10. La réaction xantho-protéique à doser est également placée dans des tubes Wassermann, et comparée aux solutions étalonnées. Les résultats sont ainsi donnés par des chiffres allant de 1 à 10 pour les réactions inférieures à 100 et par des chiffres inférieurs à 1 pour les réactions supérieures à 100.

Enfin, on peut améliorer la technique en utilisant un photomètre type Brick, Yvon et Verne, ou Pulfrich : les résultats obtenus sont plus précis et l'utilisation des courbes d'absorption rend les lectures extrêmement rapides.

Nous avons utilisé dans nos dosages la technique de BECHER.

Nous aurions pu utiliser la réaction de MILON qui est assez identique à la précédente et qui est spécifique de la tyrosine; elle possède aussi, vis-à-vis de cette substance, une plus grande sensibilité. Nous avons préféré la réaction xantho-protéique pour doser précisément le plus possible d'éléments à noyaux phénoliques qui, pour un grand nombre d'auteurs, sont doués d'un pouvoir toxique.

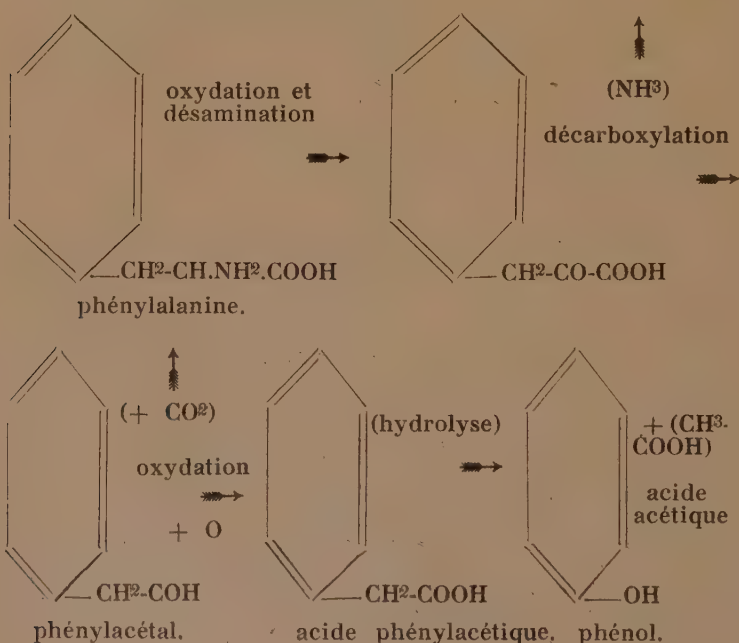
La réaction xantho-protéique est donc d'une technique simple, facilement réalisable, qui peut être pratiquée par tous.

Comme nous l'avons vu, c'est SIKORWSKI qui montra le premier le rôle des phénols dans la réaction. MORNER la montra positive avec la tyrosine et le tryptophane.

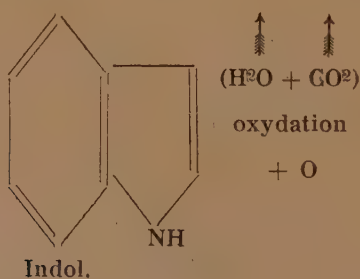
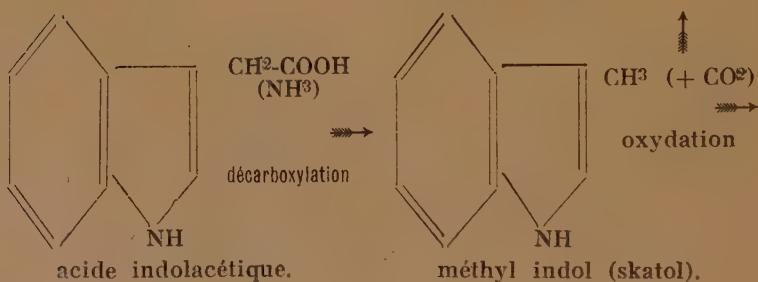
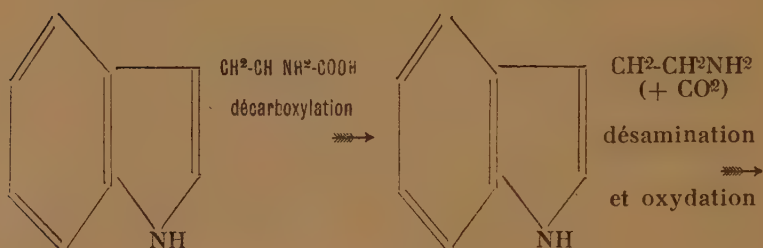
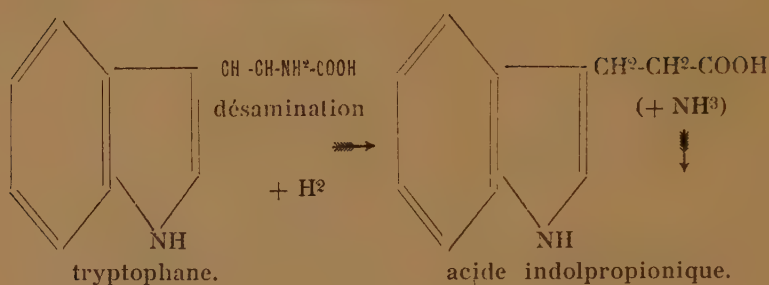
Le chiffre normal des phénols dans le sang est différent suivant les auteurs. RAKESTRAW (1923) dosa 1,7 à 3,2 mmgr. de phénol par 100 cc. dans le sang d'individus normaux, tandis que BECHER, LITZNER et TAGLICH (1925-1926) donne comme chiffre normal de phénol 0,04 à 0,12 mmgr. par 100 cc.

Ces corps aromatiques dérivent de l'oxydation du tryptophane, de la tyrosine et de la phénylalanine de la manière suivante (d'après Van SLIKE) :

1) A partir de la phénylalanine.



3) A partir du tryptophane.



Ces substances, terme *ultime* de la dégradation des phénols dans l'organisme, sont transformées en phénol-sulfates ou en indoxyl-sulfates par le foie pour les rendre moins toxiques; en effet, les corps phénoliques injectés par voie intra-veineuse sont rapidement conjugués : une altération hépatique sérieuse diminue cette fonction, la fistule d'Eck ou une altération hépatique grave l'abolit complètement. Ils sont ensuite éliminés par le rein : c'est ce que l'on désigne sous le nom de « phénomène de conjugaison ».

On retrouve, d'ailleurs, ces substances dans l'urine : les indoxyl-sulfates, en particulier, qui donnent avec les oxydants faibles, en milieu chlorhydrique, des colorations bleues ou rouges, solubles dans le chloroforme ou dans l'alcool amylique. On désignait autrefois la coloration bleue sous le nom de réaction de l'indican, en raison des analogies qu'elle présente avec l'indican végétal, qui est un glucoside donnant naissance à l'indigo.

La réaction des indoxyl-sulfates et aussi celle des phénols urinaires est pratiquement nulle avec l'urine normale : elle devient particulièrement intense au cours des putréfactions intestinales, elle augmente aussi au cours de l'occlusion intestinale, dans l'insuffisance hépatique où il y a diminution ou absence de l'élimination biliaire, dans l'acidité du contenu intestinal et dans certaines infections intestinales.

Les phénomènes dont nous venons de décrire la série de transformations chimiques sur les chaînes latérales phénoliques : c'est-à-dire α -désamination qui peut être oxydative, hydrolytique ou hydrogénante,

c'est-à-dire réductrice, suivie d'une décarboxylation et aboutissant finalement à un groupement OH qui remplace la chaîne latérale pour donner un phénol, sont particulièrement intenses dans les affections intestinales, puisque l'on retrouve dans l'urine, par les réactifs que nous venons de donner, les esters-sulfates correspondants. Cependant, et c'est là le point important, si la certitude que les acides aminés aromatiques sont la source des phénol-sulfates urinaires; dans l'urine normale, ces produits n'existent qu'en très petite quantité.

Quoi qu'il en soit, nous devons retrouver, au cours de certaines néphrites, une accumulation de dérivés phénoliques toxiques, puisqu'il existe, comme nous l'avons vu, un métabolisme normal, d'origine endogène des acides aminés aromatiques.

Nous doserons, nous l'avons déjà dit, le bloc total : dérivés phénoliques et leurs produits initiaux, n'envisageant en ce qui nous concerne que l'accumulation des produits toxiques au cours des néphrites, par insuffisance d'élimination, sans pénétrer plus intimement dans les processus du métabolisme. Autrement dit, nous laisserons à part les produits intermédiaires qui peuvent se former au cours de l' α -désamination, de la décarboxylation, et aussi de la sulfo-conjugaison, ainsi que les organes, les tissus, ou les enzymes qui président à ces transformations.

A l'appui de cette manière d'envisager les faits dans l'insuffisance rénale, BECHER a constaté que la réaction xantho-protéique est augmentée par un excès de p. crésol, de phénol, d'oxy-acides aromatiques et, pour une petite part, par l'indican (indoxyl-sulfate)

et le diphénol qui ne sont plus éliminés par le rein, alors que, chez le sujet normal, les composés phénoliques existant dans le sang peuvent donner une réaction xantho-protéique voisine de la normale.

D'après BECHER, l'hydrolyse du filtrat du sang ne donne pas ou ne donne qu'une petite augmentation de la réaction xantho-protéique. L'extraction par l'éther au cours de l'hydrolyse, chez les sujets normaux, n'amène pas ou n'amène qu'une très légère diminution de la réaction xantho-protéique. Au contraire, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, la diminution de la coloration est forte : ces substances dissoutes par l'éther sont en partie volatiles (p. crésol, phénol, indol) en partie non volatiles (diphénols, acides aromatiques).

Normalement, la réaction xantho-protéique est également élevée dans le sérum désalbuminé et dans le sang total. Dans l'insuffisance rénale, elle est plus élevée dans le sérum, car la fraction de corps dissous par l'éther au cours de l'hydrolyse est augmentée davantage dans le sérum.

Ainsi donc, d'après BECHER, si en cas d'insuffisance rénale il y a augmentation globale de la réaction, cette augmentation se fait surtout aux dépens de la fraction soluble dans l'éther.

Au contraire, dans les autres cas où l'on peut noter une élévation de la réaction xantho-protéique : obstruction intestinale, endocardite lente, pneumonie grave, anémie pernicieuse, et surtout affections hépatiques, cette élévation se fait aux dépens de la fraction insoluble dans l'éther. Elle est d'ailleurs légère au cours des affections hépatiques et s'accompagne

d'un taux d'indoxyl sanguin normal : au cours d'une affection hépatique, une forte augmentation de la réaction xantho-protéique traduit, pour BECHER et HERMANN, une insuffisance rénale associée.

Nous concluons, pour terminer le présent chapitre, et venant à l'appui des expériences de BECHER, que le dosage « bloc total » acides aromatiques, phénols, d'après la technique que nous avons proposée, est suffisant pour les séries de déterminations que nous avons faites. Nous avons proposé une technique simple, sans hydrolyse préalable, pour ne pas introduire d'opérations délicates. Si, en effet, l'hydrolyse suivie d'extraction éthérée a permis à certains auteurs, tels que BECHER, de préciser la constitution chimique des produits donnant la réaction, il nous a semblé inutile de poursuivre plus avant cette étude chimique, nous serions sortis du cadre que nous nous étions tracé. A l'appui de cette manière de voir, nous ferons remarquer que les protides solubles, y compris celles de poids moléculaire élevé, donnent la réaction xantho-protéique, s'ils contiennent des acides aminés à fonction phénol; or, nos déterminations, qui ont toujours été faites dans des conditions identiques, ont toujours été pratiquées sur des liquides d'une limpidité parfaite.

Nous verrons, par ailleurs, que la réaction xantho-protéique, effectuée dans les conditions ci-dessus décrites, est fortement positive dans l'insuffisance rénale et permet d'étudier, d'une manière précise, les variations d'un bloc : acides aromatiques-phénols.

CHAPITRE II

ETUDE EXPERIMENTALE

Les expériences physiologiques ont porté sur deux points :

Tout d'abord, recherche du rôle des phénols dans la réaction, et les auteurs s'employèrent donc à étudier les modifications des phénols sanguins et de la réaction au cours d'intoxication par des composés phénoliques.

Ensuite, retentissement qu'a sur la réaction la néphrectomie bilatérale, la ligature expérimentale des uretères, ou certaines néphrites provoquées. Cette étude a été faite sur le chien.

C'est à l'étranger que le rôle des phénols dans la réaction fut particulièrement envisagé.

En 1933, SMITH rapporte une étude des phénols chez le lapin. Il trouve approximativement 0 mmgr. 5 pour 100 cc. de phénol dans les différents tissus de l'animal normal. Par contre, il constate 7 à 26 mmgr. pour

100 cc. de phénols libres dans divers tissus d'animaux après administration de doses mortelles de phénols et d'ortho-crésols.

Nous rapprocherons de cette étude celle de cas d'intoxications par les composés phénoliques qui réalisent en clinique des faits quasi-expérimentaux.

En 1926, BECHER, LITZNER et TAGLICH ont trouvé 1 mmgr. 4 de phénol libre et 2 mmgr. 1 pour 100 cc. de phénol combiné dans un cas d'intoxication par le lysol. En 1928, GOLDMANN et BURNEWICZ ont étudié un cas d'empoisonnement par la créosote et ont trouvé une réaction xantho-protéique à 45.

Ainsi cette étude expérimentale, jointe aux constatations cliniques, doit faire conclure au rôle des phénols dans la production de la réaction qui se montre augmentée dans les cas d'intoxications par les composés phénoliques.

L'étude expérimentale de la réaction chez le chien après néphrectomie bilatérale ou ligature bilatérale des uretères a été faite à l'étranger par HARTWICH et HESSEL. En France, RATHERY et WAITZ, puis RATHERY et SIGWALD ont expérimenté d'abord sur 4 chiens, puis sur 7 chiens, en utilisant la technique de BECHER légèrement modifiée,

Ils ont étudié l'état du sang des animaux à jeûn depuis 24 heures, avant, et deux jours après l'intervention.

Dans une première série d'expériences, portant sur 4 chiens, ils ont obtenu les résultats suivants, en les comparant avec les résultats du dosage de l'urée sanguine.

	URÉE (XAN)		R.X.P.	
	avant	après	avant	après
a) Néphrectomie bilatérale :				
Chien I	0,287	3,58	33	65
Chien II	0,29	4,03	24	44
b) Ligature bilatérale des uretères :				
Chien III	0,25	3,17	20	86
Chien IV	0,148	3,21	27	73

Ainsi, ils ont constaté une élévation de l'azotémie et de la réaction xantho-protéique, sans qu'il y ait proportionnalité absolue entre l'intensité de l'élévation de l'urée sanguine et le taux de la réaction. De plus, la réaction xantho-protéique s'élève davantage après ligature bilatérale des uretères qu'après néphrectomie.

Dans une deuxième série d'expériences, RATHERY et WAITZ ont étudié les modifications de la réaction xantho-protéique en les comparant à celles de l'indoxylémie et de l'urée sanguine.

	URÉE	R.X.P.	INDOXYL
Chien I, néphrectomie bilatérale	2,50	68	+++
Chien II, néphrectomie bilatérale	3,25	76	++
Chien III, néphrectomie bilatérale	4,15	70	++++
Chien IV, avant nitrate d'urane.	0,58	32	+
après nitrate d'urane.	2,16	32	++
Chien V, normal	0,50	13	0
Chien VI, néphrectomie bilatérale	3,85	199	+
Chien VII, après nitrate d'urane.	1,75	33	++

Ainsi, après néphrectomie bilatérale, on observe une élévation de la réaction xantho-protéique qui n'est pas en rapport direct avec l'élévation de l'urée sanguine et avec le taux de l'indoxylémie.

Il est donc possible de schématiser les résultats dans le tableau ci-après :

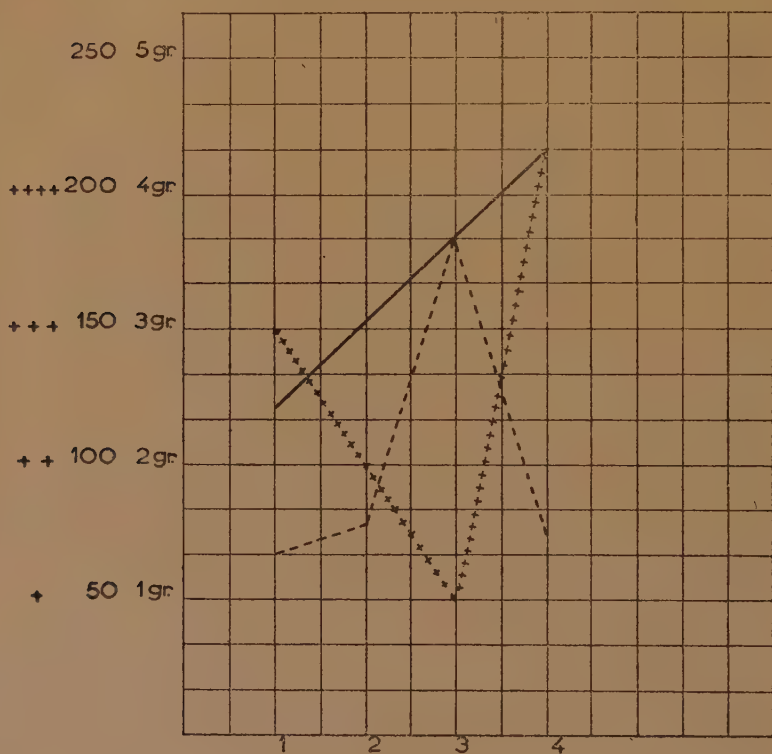


FIG. 1.

— — — — — Urée sanguine.
 + + + Indoxylémie.
 - - - - - R x P.

Courbes comparatives de l'élévation de l'urée sanguine, de la R x P et de l'Indoxylémie après néphrectomie bilatérale chez le chien.

Après néphrite par le nitrate d'urane, l'élévation est faible et n'est plus en rapport avec le taux de l'azotémie, puisque dans un cas l'azotémie passe de 0 gr. 58 à 2 gr. 16 et la réaction xantho-protéique ne varie pas, restant à 32 tandis que, dans l'autre cas, l'azotémie s'élève à 1 gr. 75 et la réaction xantho-protéique demeure à 33.

Les conclusions de cette étude expérimentale sont que :

d'une part, le rôle des dérivés phénoliques est encore une fois affirmé dans la réaction

d'autre part, et c'est le point qui nous intéresse plus particulièrement, la réaction xantho-protéique s'élève en même temps que l'urée sanguine après l'extirpation des deux reins ou la ligature expérimentale des uretères. Elle est plus élevée dans ce dernier cas, contrairement à l'azotémie qui serait plus marquée dans le premier.

Enfin, nous remarquerons que l'indoxyl fait partie des déchets aromatiques donnant la réaction xantho-protéique. Ses variations sont également intéressantes à étudier, mais elles sont moins facilement appréciables et dosables, ce qui ne nous surprend pas : l'indoxyl étant un déchet que le foie peut facilement conjuguer sous forme d'indoxyl-sulfates plus aisément éliminés par le rein.

La réaction xantho-protéique conserve toute sa valeur et sa sensibilité et c'est pour cette raison, cette fois d'ordre expérimental puisqu'il s'agit de néphrectomies, de ligatures de l'uretère et de néphri-

tes provoquées, que nous avons gardé la technique facile de la réaction xantho-protéique qui, jointe aux résultats de l'urée sanguine, constitue un élément de valeur de diagnostic et de pronostic dans les affections rénales.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

L'étude clinique de la réaction a tout d'abord été faite par BECHER. Cet auteur a montré qu'il existe un parallélisme étroit entre les signes cliniques et la rétention des produits donnant la réaction xantho-protéique, c'est-à-dire des dérivés phénoliques.

Nous avons déjà vu que, normalement, ces corps étaient éliminés par le rein sain. Au contraire, lorsqu'il existe des altérations rénales, ils ne sont plus éliminés par cet organe et s'accumulent dans le sang.

BECHER a pensé que les troubles urémiques manquaient si les dérivés phénoliques n'étaient pas augmentés, alors que l'urée sanguine était élevée.

En fait, BECHER a lui-même constaté que ces dérivés phénoliques n'étaient pas seulement augmentés au cours des affections rénales, mais aussi au cours de maladies du foie : si bien que la réaction ne renseignait pas uniquement sur l'état du rein, mais encore sur celui du foie dont certains troubles pouvaient être d'ailleurs sous la dépendance du fonctionnement rénal. La réaction xantho-protéique renseignerait

ainsi davantage sur la réaction de l'organisme à la lésion rénale que sur la lésion rénale proprement dite; et l'on conçoit ainsi la valeur pronostique que pourrait avoir cette réaction.

Depuis lors, de nombreux auteurs ont insisté, à l'étranger, sur la réaction xantho-protéique. KAMMER, WIDENHORN, GROMER, GOLDMANN, BURNEWICZ, INONE, TSCHILOW, WUHRMAN et d'autres encore ont étudié cette méthode d'exploration. Ces auteurs ne se sont d'ailleurs pas bornés à l'envisager au cours des affections rénales, ils ont aussi constaté qu'elle s'élevait au cours de l'intoxication par la créosote, dans le volvulus intestinal, l'intoxication thyroïdienne, l'insuffisance cardiaque, la cirrhose atrophique du foie, la pneumonie, le diabète sucré, le cancer, les tumeurs cérébrales, les anémies pernicieuses, les lésions pulmonaires, les dyscrasies sanguines, l'agonie, les intoxications par le salicylate de soude.

Au cours des diverses affections rénales, la réaction xantho-prothéique subit des modifications variables.

Au cours des néphrites aiguës, les auteurs montrèrent que la réaction xantho-protéique est normale ou très peu élevée. Nous avons nous-même constaté les mêmes résultats, en particulier dans l'observation suivante :

OBSERVATION. — Enfant de 6 ans, amené dans le service le 1^{er} novembre 1940 pour un œdème généralisé de la face, du tronc et des membres inférieurs, ayant débuté trois semaines auparavant et présentant le type de l'œdème rénal.

L'aspect de l'enfant est bouffi; sa température est à 38°7, ses urines sont peu abondantes (250 à 300 cc.), foncées et

troubles, contenant 0 gr. 60 d'albumine par litre, des hématies, des cellules et des leucocytes, pas de cylindres.

L'examen général est négatif. La T. A. est de 12/8.

L'urée sanguine est à 0 gr. 50.

La R.X.P. est de 31.

Dans les jours suivants, sous l'influence du régime déchloruré, l'évolution se fait vers la guérison :

les œdèmes cèdent,
le poids diminue,
les urines deviennent abondantes,
l'albuminurie diminue progressivement,
l'urée revient à 0 gr. 28,
la R.X.P. est à 25.

Cependant, si l'anurie est complète ou l'oligurie très marquée, la réaction xantho-protéique s'élève, c'est ainsi que nous avons pu l'étudier au cours d'une hépato-néphrite spirochétosique sévère.

OBSERVATION. — Il s'agit d'un homme de 39 ans, égouttier, qui est entré dans le service du Professeur RATHERY, à l'Hôpital Cochin, le 9 octobre 1940, envoyé par son médecin pour :

ictère,
gros foie,
vomissements.

Le malade, en bonne santé jusqu'au 3 octobre, a été pris brusquement de frissons, sueurs, malaise intense, céphalée violente. Il rentre chez lui : sa température est à 39°8.

Il ressent alors des myalgies affectant la nuque, les épaules, le rachis, les mollets; il est anorexique, a des nausées et des vomissements.

Le 4 octobre, il appelle son médecin qui constate l'existence de râles aux deux bases et d'un tremblement éthylique. Ses urines sont foncées, ses selles de couleur normale, il n'est pas jaune, et son foie (d'après son médecin) est de volume normal.

Jusqu'au 8 octobre, état stationnaire et, à 6 heures du matin, il présente sa dernière miction.

Le 9 octobre apparaît un ictère : il entre dans le service.

A l'examen : le malade se présente asthénisé et courbaturé, se plaint de soif. Sa température est à 39°5.

Il existe un ictère jaune safran généralisé, atteignant téguments et muqueuses.

Le foie est augmenté de volume, débordant de trois travers de doigt les fausses côtes, il est légèrement sensible à la palpation.

Aux poumons : quelques râles crépitants aux bases.

Au cœur : bruits un peu assourdis. T. A. 9,5/6,5.

Le 10 octobre :

L'ictère s'est accru.

Les conjonctives sont injectées de sang.

On note une ébauche de respiration de Cheynes Stokes. Quelques tressaillements musculaires, du hoquet.

Les selles sont de couleur normale. Le malade présente, à 15 h. 30, la première émission d'urines : de 270 cc.; il n'avait pas uriné depuis plus de 57 heures.

Les examens pratiqués ont donné les résultats suivants :

Urée sanguine	Gr.	2,45
N uréique	—	1,03
N non protidique	—	1,38
N résiduel	—	0,35
R. A.	—	39,1
Cl. plasmatique	—	3,44
Cl. glob.	—	1,70
Réfractométrie	—	66,5
Protides	—	60,26
Sérine	—	34,84
Globuline	—	25,92
Glycémie	—	1,34
Créatinine	Mmgr.	77
Sucre protidique	Gr.	1,19
Lipides	—	5,25
Cholestérol	—	0,80
R. X. P	—	79
I. C. R.	—	148

Les urines :

Densité	1.014
Volume	270 cc

Albumine	2,17 par lit.
Urobiline	++
Sels biliaires	+
Pigments biliaires	+
Azote total	4,53 par lit.
Urée	7 par lit.

soit : 1 gr. 77 pour 24 heures.

Une P. L. montre un liquide contenant 135 éléments au millimètre cube avec polynucléaires, lymphocytes et quelques hématies. Albumine : 0,60.

Le 11 octobre, le malade urine 3.500 cc. contenant 25 gr. 93 d'urée, il se sent mieux, mais l'ébauche de Cheynes Stokes et le hoquet persistent.

Le 12 octobre :

La température tombe à 37°3.

La T. A. est à 11,5/7.

Le malade a uriné 3.200 cc. d'urines contenant 24 gr. 73 d'urée.

Le 13 octobre :

La diurèse s'élève à 4.100 cc. contenant 59 gr. 50 d'urée.

Le 14 octobre :

3.250 cc. d'urines contenant 37 gr. 50 d'urée.

L'urée sanguine est à 0,95.

La R. X. P. à 17,5.

Le 15 octobre :

Le séro D. pratiqué à Pasteur est positif pour la spirochétose.

Dans les jours suivants, l'état s'améliore.

Le 17 octobre :

Urée sanguine : 0,41.

R. X. P. : 26.

Le 2 novembre :

Urée sanguine : 0,25.

R. X. P. : 23.

Nous voyons donc que, dans cette hépato-néphrite sévère, l'urée sanguine s'est élevée jusqu'à 2 gr. 45, la R. X. P. n'a pas dépassé 79, et est revenue à un chiffre très bas : 17,5, alors même que l'urée sanguine ne s'abaissait que d'une manière bien plus lente.

Chez les prostatiques, de nombreux auteurs ont montré que la réaction xantho-protéique s'élevait tardivement après l'acide urique et l'urée sanguine. Nous avons pu le constater dans un cas d'hypertrophie prostatique observé à une période très tardive de son évolution.

OBSERVATION. — Il s'agit d'un homme de 87 ans, entré dans le service du Professeur RATHERY, à l'Hôpital Cochin, pour un œdème considérable des membres inférieurs, joint à une rétention d'urines.

Cet homme n'accuse aucun antécédent pathologique.

L'examen permet de noter, chez ce sujet présentant des signes cliniques d'urémie, l'existence d'un gros foie et surtout au T. R. on constate une hypertrophie importante de la prostate.

L'urée sanguine est à 3 gr. 39.

La R. X. P. à 115.

Deux jours après son entrée dans le service, le malade meurt.

Il nous a donc été permis de noter une réaction xantho-protéique très élevée, mais il s'agissait là d'un stade tout à fait terminal de la maladie, puisque le malade est mort le lendemain du jour où furent pratiqués les examens.

Mais c'est surtout au cours des *néphrites chroniques* que nous envisagerons la réaction xantho-protéique.

Nous avons déjà dit que BECHER avait séparé les deux fractions soluble et insoluble dans l'éther après hydrolyse et avait constaté que la réaction augmentait surtout dans la fraction soluble dans l'éther et que nous avions nous-même employé la réaction globale sur le sérum désalbuminé.

Dans leurs travaux sur la réaction, RATHERY et WAITZ l'ont étudiée sur 8 malades.

Ils ont consigné leurs résultats dans le tableau suivant :

	Urée (Xan)	R. X. P.
Fair	2,42	108
Ouv	0,93	52
Bouv	0,55	23
Aniv	0,54	20
Bat	0,30	15
Noe	2,82	115
Langl	0,65	75
Boul	0,58	56

Ils en ont conclu que si la réaction xantho-protéique s'élevait en même temps que l'urée sanguine, il n'y avait cependant pas de parallélisme entre les deux phénomènes : qu'on pouvait constater une élévation légère de l'urée sanguine avec une réaction xantho-protéique presque normale et une réaction xantho-protéique élevée avec un chiffre d'urée relativement peu augmenté et, qu'enfin, une même azotémie pouvait se rencontrer chez des néphritiques différents avec des réactions xantho-protéiques différentes.

Les résultats obtenus par ces auteurs peuvent être schématisés dans le graphique ci-après :

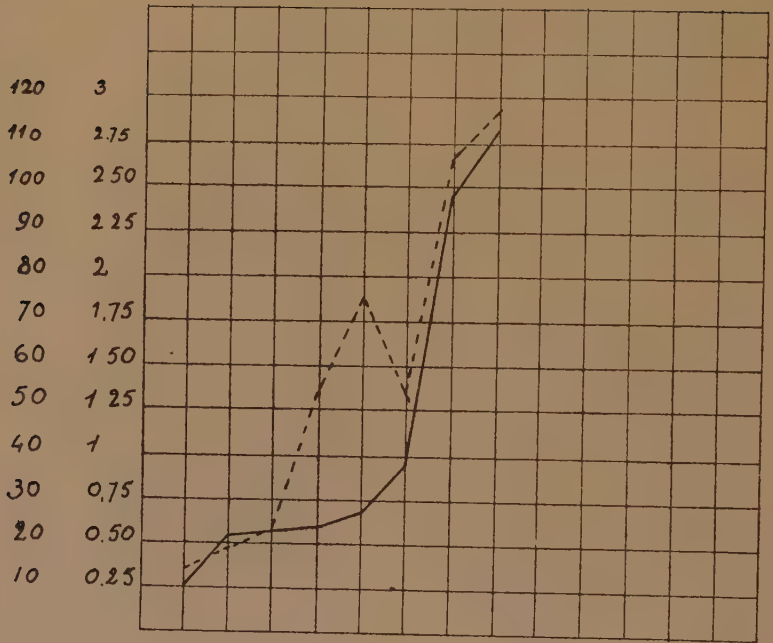


FIG. 2.

————— Urée sanguine.
- - - - - R x P.

Courbes comparatives de l'élévation de la R x P et de l'urée sanguine.

Dans une série de recherches sur l'indoxylémie, RATHERY et SIGWALD ont fait une étude comparée de cette réaction de la réaction xantho-protéique et de l'urée sanguine.

Les auteurs ont résumé les résultats dans le tableau suivant :

ÉTAT DU MALADE	URÉE	R.X.P.	INDOXYLÉMIE
Normal	0,28	13	0
			0
Néphrite légère	0,38	23	0
N. azotémique de moyenne intensité	0,85	41	++
N. azotémique de moyenne intensité	0,80	30	0
N. chronique grave	1,50	78	++
	1,30	100	++
N. grave	1,19	25	+
	1,19	45	++
	2	63	+++
Mar. mort	3,05	75	++++
	1,20	32	++
	1,17	14	++
Lep. mort	1,05	20	++
	1,20	16	++
Jul. N. chronique grave....	1,61	25	+++
	1,10	54	++
Grub. N. chronique grave..	1,50	—	++
Ans. N. chronique grave....	1,10	—	+
Ren. mort	1,25	46	0
Gen. mort	3	105	+++
Pee. N. chronique grave....	3,25	20	+++

Les modifications comparatives de l'urée sanguine et de la réaction xantho-protéique peuvent être résumées dans le graphique ci-après :

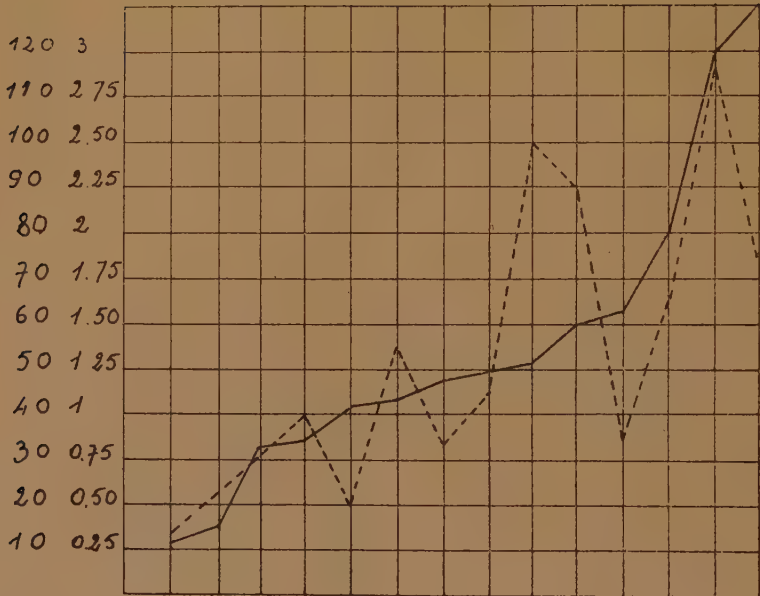


FIG. 3.

————— Urée sanguine.
----- R x P.

Courbes comparatives de l'urée sanguine et de la R x P.

Ainsi, dans leurs déterminations, RATHERY et WAITZ, RATHERY et SIGWALD ont montré qu'il n'y avait pas de parallélisme entre l'élévation de l'urée sanguine et celle de la réaction xantho-protéique.

Dans les dosages que nous avons pu pratiquer, nous sommes arrivés aux résultats suivants :

	Urée sanguine	R. X. P.
J	0,27	33
M	0,24	45
F	0,35	42
F	0,63	38
D	0,36	42
T	0,84	79
Niv	0,22	36
T	2 gr.	62
R	0,81	17,5
J	3,15	72
D	0,54	27
J	0,22	28
D	0,28	27,5
T	0,41	26
R	0,18	38
T	0,33	31
C	0,40	24
M	0,52	32,5
R	0,97	20
R	3,15	110
R	3,28	111
D	0,18	29
B	0,26	25
S	0,15	16

	Urée sanguine	R. X. P
R	6,80	117
B	3,35	92
M	0,70	22
R	0,95	25
N	0,42	36
T	0,40	23
T	0,42	15
S	0,50	31
L	0,29	23
C	0,72	28
P	0,32	22
M	0,33	20
N	0,30	25
L	0,28	40
R	0,20	38
B	0,50	115
R	0,30	28
Sc	3,30	115
R	0,85	27
M	0,50	23
L	0,24	32
D	0,32	33
G	0,34	30
L	0,33	88

En 1933, lors d'un examen systématique, parce qu'il présentait de la toux, de la dyspnée, on lui découvre une T. A. à 17/11, son urée sanguine est à 0 gr. 63. Il ne présente pas d'albuminurie. Son état général est bon et il ne ressent aucun trouble fonctionnel.

Entre 1933 et 1938, son état demeure excellent.

En 1938, il ressent quelques douleurs épigastriques à type de brûlures et de coliques, il présente de la diarrhée postprandiale et, sur le conseil de M. GUTMANN, il va faire une cure à Plombières : ses troubles disparaissent.

En 1939, il va consulter M. HEITZ-BOYER et M. MAINGOT qui lui découvrent trois calculs de l'uretère gauche.

Le 28 mars 1940, on lui enlève ces calculs par voie vésicale.

Le 7 avril 1940, sa T. A. est à 26/12, son urée sanguine à 0,32, il n'a pas d'albuminurie.

En juillet 1940, il reprend son activité jusqu'en *septembre* : il ressent alors de la céphalée, est anorexique, constipé, et vomit fréquemment après les repas. Brusquement survient une hématurie abondante : il va consulter M. FÉY, à Cochin, qui pratique une cystoscopie. Cet examen montre que le sang provient de l'uretère droit. L'hématurie dure 10 jours et, lorsqu'elle cesse, on fait un cathétérisme urétéral qui montre que la sécrétion est normale à gauche; à droite, par contre, pas d'urine.

Le 31 septembre 1940 :

L'urée est à 1 gr. 22.

La T. A. à 16,5/11.

Les urines de volume égal à deux litres ne contiennent pas d'albumine.

D'autre part :

La température est entre 37°5 et 38°.

Au cœur; léger souffle systolique.

L'examen complet est négatif.

En bref, azotémie élevée avec hypertension (l'hypertension découverte la première fois en 1933), sans autres signes cliniques.

L'examen rénal a montré :

Le 15 octobre, urée : 1 gr. 90.

Le 16 octobre, urée : 2 gr.

R. X. P. : 62.

<i>Le 17 octobre, urée</i>	2 gr. 25
N. total	1 gr. 35
N. résiduel	0 gr. 37
Chl. plasm.	3 gr. 27
Chl. glob.	1 gr. 73
R. A.	42 gr. 3
Réfractométrie	93 gr. 5
Glycémie	1 gr. 09
Sucre protidique	3 gr. 05

Urines :

P. S. P. 0

Sédiment urinaire : hématies, pas de cylindres.

Le 22 octobre, on fait au malade un traitement par ondes courtes sur les fosses lombaires.

Le 28 octobre :

Urée : 1 gr. 60.

Le 11 novembre :

Urée : 0 gr. 30.

R. X. P. : 36.

Dans toute l'évolution, la R. X. P. ne s'est pas élevée au-dessus de 62.

OBSERVATION II. — R... Gabrielle, femme de charge dans les écoles, entra dans le service parce que, depuis le 29 septembre 1940, elle est très fatiguée, a de la céphalée persistante, survenant surtout le soir et s'accompagnant d'épistaxis fréquentes et abondantes.

Cette femme se présente très asthénisée.

L'étude des antécédents ne révèle rien de pathologique.

L'examen cardio-vasculaire montre que la pointe du cœur est abaissée et qu'il existe un souffle diastolique de la base, un léger souffle systolique de la pointe et de la base.

Le pouls est régulier à 122.

La T. A. est à 27/12,5.

Le foie est normal, de même que la rate.

Les urines sont d'aspect sensiblement normal.

L'examen complet est négatif.

Mais l'urée sanguine est à 1 gr. 97 et s'élève progressivement dans les jours suivants à 2,10, 2,26, puis 3,15 et 3 gr. 28.

On pratique un examen rénal qui montre :

Sang :

Urée	Xan	2,66
	Hyp.	3,15
R. A.		41,7
N. total		1,61
N. résiduel		0,37
Glycémie		1,29
Sucre protidique		1,60
I.C.R.		0,79
Lipides		13,20
Cholestérol		1,88
Réfractométrie		87,1
Protides		75,93
Sérine		42,50
Globuline		33,45
Rapport S./G.		1,27
Chl. plas.		3,29
Chl. glob.		1,79
R. X. P.		72

Urines :

Albumine	0,65
Sucre	0
Cylindres	0
Hématies	3 à 4 par champ
Lecocytes	rares
P. S. P.	Moins de 10 %

Le 18 octobre :

Urée	3,28
R. X. P.	100

Le 20 octobre :

R. X. P.	111
---------------	-----

Le 26 octobre :

Urée sanguine	4,20
---------------------	------

Le 27 octobre :

Urée	4,20
------------	------

R. X. P.	105
---------------	-----

Le 31 octobre :

La malade meurt dans le coma azotémique.

Ces observations tendent à montrer la valeur de la réaction xantho-protéique en tant qu'élément de pronostic. Cet élément avait été d'ailleurs envisagé par certains auteurs étrangers, en particulier BOEMINGHANS (1926), TONIETTI (1929), SCHERCK (1927), HOESCH (1931), ZAMYSLOWA (1931) et d'autres encore.

Dans les cas que nous rapportons, nous constatons que, dans l'observation N° 1, la réaction xantho-protéique ne s'était pas élevée au-dessus de 62 %, le malade a guéri. Dans l'observation N° 2, la réaction xantho-protéique s'éleva progressivement jusqu'à 111, la malade est morte.

Il semble donc que la réaction xantho-protéique puisse fournir un élément important de pronostic au cours des affections rénales.

CONCLUSIONS

I. — A côté du rôle de l'urée sanguine, celui de nombreux autres corps faisant partie de l'azote non protidique du sérum sanguin doit être envisagé chez les néphrétiques.

II. — Pour déceler les modifications quantitatives de certains d'entre eux, la réaction xantho-protéique peut être employée.

Elle témoigne des modifications des corps à fonction phénol.

III. — La réaction xantho-protéique est élevée au cours de nombreuses affections, mais son élévation est surtout importante au cours des affections rénales chroniques.

IV. — Elle doit être comparée à l'étude de l'urée sanguine, elle s'élève en même temps qu'elle, mais son augmentation n'est pas toujours parallèle à celle de l'urée.

V. — Si nous rapprochons la réaction xantho-protéique d'autres épreuves, telles que le dosage de l'indoxyl, nous voyons qu'elle permet de suivre non pas un seul élément mais un bloc d'éléments. Ainsi que BECHER l'avait déjà vu, l'indoxyl étant sous la dépendance des putréfactions intestinales, son absence ou sa présence en petite quantité dans le sang ne saurait être interprétée comme un indice d'intégrité rénale; seule, son élévation présente une valeur pronostique.

La réaction xantho-protéique, au contraire, bien qu'elle soit influencée par les putréfactions intestinales, rend compte de tous les corps à noyaux phénoliques formés par l'organisme, corps qui, ainsi que nous l'avons vu, peuvent être de haute toxicité : à ce titre la réaction pourra nous indiquer, non seulement le degré d'imperméabilité rénale, mais encore son retentissement sur l'organisme.

Vu :
Le Président,
M. RATHERY.

Vu :
Le Doyen,
M. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
M. CARCOPINO.

BIBLIOGRAPHIE

- AGNOLI et CROCETTA A. — La réazione xantoproteica nei tubercolosi. (*Gior. di. clen. med.*, 20 : 1224-1227, 10 déc. 1939.)
- BECHER E. — Ueber eine neue einfache Methode zu Feststellung der Niereninsuffizienz im Blut. (*München med. Wchnschr.*, 71 : 1611, 1924.)
- BECHER E. — Ueber das Vorkommen aromatischer Gruppen in entweisstem Blut, Körperflüssigkeiten und Geweben, nachgewiesen am Ausfall der Xanthoproteinreaktion. (*München med. Wchnschr.*, 71 : 1677, 1924.)
- BECHER E. — Ueber Unterschiede im Verhalten des Blutes bei Niereninsuffizienz der akuten Nephritis und der Schrumpfnieren und die Verwertbarkeit der Xanthoproteinprobe im einweissfreien Blutfiltrat für die Diagnose und Prognose der Niereninsuffizienz. (*München med. Wchnschr.*, 72 : 1020, 1925.)
- BECHER E. and KOCH F. — Ueber die pathogenetischen Beziehungen Zwischen echter urämia und den bei Niereninsuffizienz im Blut retinierten Substanzen. (*Deutsche Arch. f. Klin. Med.*, 148 : 78, 1925.)
- BECHER E. — Studien über das Verhalten der Xanthoproteinreaktion im enteweissten Blut unter normalen und pathologischen Verhältnissen. (*Deutsch Arch. f. Klin. Med.*, 148-159, 1925.)
- BECHER E., LITZNER S. and TAGLICH W. — Ueber das Vorkommen von Phenolen im normalen Blut, über ihren qualitativen und quantitativen Nachweis mit der Millonschen Reaktion und über bemerkenswerte Blutphenolwerte bei Krankheiten in besondere bei perniziöser Anaemie. (*München. med. Wchnschr.*, 72 : 1676, 1925.)

- BECHER E., LITZNER and TAGLICH W. — Der Phenolgehalt des Blutes unter normalen und pathologischen Verhältnissen. (*Ztschr. f. Klin. Med.*, 104 : 182, 1926.)
- BECHER E. — Welche diagnostischen Schlüsse lassen sich aus starken Verschiedenheiten im Ausfall der Indikan und Xanthoprotein-Probeziehen. Eine neue Einteilung der Urämie. (*München med. Wchnschr.*, 77 : 432-434, March 14, 1930.)
- BELTRAMETTI L. — Considerazioni Sulla reazione Xantoproteica nelle nefropatie ed in altre malattie. (*Riforma Med.*, 47 : 45-47, Jan. 12, 1931.)
- BENSO F. — Le xantoproteine, i lipoidi, il glucosio nel siero di sangue die cancerosi. (*Tumori*, 16 : 425-432, 1930.)
- BEZZA P. — Sul comportamento delle sostanze aromatiche nel sangle degli operati. (*Ann. ital di chir.*, 14 : 669-679, June 1935.)
- BOEMINGHAUS H. — Ueber den Wert der Xanthoproteinreaktion für die Beurteilung der Nierenschädigung bei chronischer Harnstauung. (*Ztschr. f. urol.*, 20 : 88-884, 1926.)
- BONINO M. — La réaction xantho-protéique sur le sérum sanguin des urinaires, son déterminisme chimique de la valeur pronostique. (*J. d'urol.*, 41 : 328-341, Avril 1936.)
- CASANOVA F. — Vallore diagnostico della reazione xantoproteica sul siero di sangue. (*Dag. e tec. di lab.*, 4 : 325-844, Oct. 25, 1933.)
- CHAPKEVICH L.-M., GIBGOT A.-D. and GURVITCH A.-M. — Practical significance of xanthoprotein reaction and of nitrogen index of saliva for diagnosis and prognosis of renal insufficiency. (*Klin. Med.* (N° 7), 12 : 1044-1054, 1934.)
- CHROMETZKA F., STARK H. — Die Beziehungen zwischen urämischer Reaktion und nephrogen und nichtnephrogen bedingter Reststickstifferhöhung sowie zwischen der urämischen Reaktion und der Xanthoproteinreaktion nach Becher. (*Ztschr. f. Klin. Med.*, 127 : 561-577, 1934.)
- CUGNINI I. — La reazione xanthoproteica nel siero di sangue e nel liquor. (*Arch. di pat. e clin. Med.*, 15 : 75-106, July 1935.)
- DEROT. — La créatininémie. (*Thèse*, Paris, 1932.)
- ECHEVERRIA MARTINEZ E. — Estudio comparativo de la urea,

- indican y reaccion xanthoprotéica y diazorréacion del meso sanguineo en la insuficiencia renal. (*Clin. y lab.*, 20 : 403-406, July 1932.)
- EUFINGER H. — Die xanthoproteïnreaktion im enteweissten Blut Während der gestations periode; das Verhalten im Kindlichen Blut, im Fruchtwasser und bei Schwangerschaftstoxikosen. (*Arch. f. Gynäh.*, 149 : 414-420, 1932.)
- GOLDMAN M. (Warsaiv) and BURNIEWICZ J. — Ueber den klinischen Wert der Xanthoproteinreaktion im Blut. (*Ztschr. f. Klin Med.*, 107 : 716-730, 1928.)
- GRÖMER V. — Zur Anwendung der quantitativen Bestimmung des « Xanthoproteinwertes » des Blutserum nach Becher, als methode für den Nachweis der Niereninsuffizienz. (*Zentralbl. f. inn. Med.*, 47 : 1125-1129, Nov. 20, 1926.)
- HEILMEYER L. and von MUTIUS J. — Standardisierung und Eichung der Xanthoproteinometer. (*Med. Welt*, 11 : 1641-1642, Nov. 20, 1937.)
- HOESCH K. — Chemische Blutwerte bei echtem Koma und Komaähnlichen Zuständen Leberkranker. (*Ztschr. f. Klin Med.*, 117 : 175, 1931.)
- IACOVONE R.-C. — La reaccion xantoproética de Becher en el embarazo. (*Rev. Med. chir. de pat. fem.*, 15 : 62-66, Janv. 1940.)
- INONE H. — Klinische und experimentelle Untersuchungen über Xanthoproteinreaktion des Blutes bei Leberschädigungen. (*J. Chosen M. A.*, 23 : 94, 1933.)
- IRDELP N.-O., GUCHAN M. and KAZIM M. — La valeur de la réaction xanthoprotéique comme élément de diagnostic dans l'insuffisance rénale. (*Presse Médicale*, 43 : 1396-1398, Sept. 7, 1935.)
- JENDRASSIK L. and POLGAR A. — Die Auswertung del Becherschen Xanthoreaktion am Stufenphotometer. (*Klin. Wchnschr.*, 16 : 1505-1506, Oct. 23, 1937.)
- KAMMER L. — Ueber die Xanthoproteinreaktion im Blutserum. *Ztschr. f. Klin. Med.*, 125 : 633-640, 1933.)
- KENNY F.-E. and HUBBARD. — Xanthoproteic and indican studies on blood in renal insufficiency. (*Am. J. clin. path.*, 9 : 465-476, July 1939.)
- LA DELFA A. — Significato ed importanza prognostica della reazione xanto-proteica e dell'indicanemia nelle tossi-

- così gravidiche. (*Clin. ostet.*, 36 : 677-683, Nov. 1934.)
- MANCINI AJACCI M. — La reazione xantoproteica nel sangue degli avvelenati da sublimo corrosivo. Sua valore diagnostico e prognostico. (*Arch. per le sc. Med.*, 49 : 119-128, Feb. 1927.)
- MANGUEL M. — La reacción xanthoproteica de Becher y la indicanemia su valor en la determinación de la insuficiencia renal. (*Rev. Med. latino am.*, 21 : 1031-1044, June 1936.)
- MELLY B. — Value of 'xanthoprotein' reaction in diagnosis of true uremia. (*Orvosi hetil.*, 72 : 179-182, Feb. 12, 1928.)
- MELLY B. — Ueber den Wert der Xanthoprotein reaktion ün enteweissten Blut in der Urologischen Chirurgie. (*Ztschr. f. urol. chir.*, 24 : 581-590, 1928.)
- MENOZZI R. — La reazione xantoproteica del sangue nelle malattie di fegato e cardio-vascolari; suo valore clinico; ricerche personali. (*Athena*, 8 : 361-366, Aug. 1939.)
- MIANI A. — Le variazioni delle sostanze a reazione xanto-proteica nel siero di sangue degli operandi e degli operati ed il loro valore prognostico. (*Policlinico (sez. chir.)*, 36 : 252-261, May 1929.)
- MONIAS B. and SCHAPIRO. — The value of the indican determination in the Blood in Cases of Renal Insufficiency. (*Arch. Int. Med.*, 45 : 573, 1930.)
- MONTANARI A. — Ricerche sperimentali e cliniche sull'urea e reazione Xantoproteica nel siero di sangue in rapporto alla nefrectomia unilaterale. (*Riv. di Clin. Med.*, 32 : 949-966, Dec. 15, 1931.)
- MOGGIA A. — Il valore prognostico della diazo e della xanto-reazione. (*Rinasc. Med.*, 5 : 1002-1007, Sept. 1, 1928.)
- OEFELIN F. — Ueber die Bedeutung der Xanthoproteinreaktion für verschiedene Krankheitsbilder Verhandl. (*Deutsch. Gesellesch. f. Inn. Med. Kong.*, 48, pp. 267-276, 1936.)
- PASTOR MORENO R. — Sul valore della reazione xantoproteica in alcune considerazioni morbose. (*Gior. Med. d'Alto-Adige*, 8 : 186-200, March 1936.)
- PETERS and Van SLYKE. — Quantitative Clinical Chemistry, Baltimore, 1931.
- RAKESTRAW N.-W. — A quantitative Method for the Determi-

- nation of Phenols in Blood J. (*Biol. Chem.* 56 : 109, 1923.)
- RAKESTRAW N.-W. — Chemical factors in fatigue. Further Changes in Some of the Blood Constituents Following Strznuous Muscular Exercise. (*J. Biol. Chemistry*, 56 : 121, 1923.)
- RASMUSSEN Håkon. — Becher xanthoprotein reaction as test of true uremia. (*Med. rev. Bergen*, 51 : 97-129, March 1934.)
- RASMUSSEN H. (Bergen). — Xanthoproteic reaction in blood as test of renal function. (*Acta Med. Scandinav.*, 86 : 302-314, 1935.)
- RATHERY F. and SIGWALD J. — L'indoxylémie dans les néphrites. (*C. R. Soc. de biol.* Séance du 19 juillet 1930, T. CIV, p. 1227.)
- RATHERY F. and WAITZ R. — Réaction xantho-protéique dans les affections rénales. (*C. R. Soc. de biol.*, 103 : 214-216, Janv. 31, 1930.)
- RICCI F. — Azotemia e riazione xantoproteica di Becher nei nefritici. (*Arch. di Farmakol sper.* (N° 7), 45 : 153-172, 1928.)
- ROSE and ALVING. — Personal Communication.
- ROSEBUSCH J. — Réserve alcaline et corps aromatiques du sang dans les altérations rénales toxiques chez le chien. (*Compte rendu Soc. de biol.*, 102 : 1084-1086, Janv. 3, 1930.)
- SCHERK G. — Ueber die Klinische Verwertbarkeit der Xanthoproteinreaktion im serum bei Nierenkrankheiten. (*Med. Klin.*, 23 : 133-135, Janv. 28, 1927.)
- SMITH M.-I. — The estimation of Tissue Phenols. (*Pub. Health Reports*, 48 : 1487, 1933.)
- STEEN W.-B. — Value of Blood xanthoprotein reaction in diagnosis and prognosis. (*J. Lab. and Clin. Med.*, 22 : 825-838, May 1937.)
- TAREEFF E.-M. and ROTTENBERG V.-B. — Importance of xanthoproteic reaction in nonalbuminous filtrate of blood for diagnosis of Kidney insufficiency. (*Klin. Med.* (Nos 23-24), 8 : 1333-1340, 1930.)
- THEIS R.-C. and BENEDICT S.-R. — Phenol and Phenol Derivatives in Human Blood in Some : Pathological Conditions. (*J. Biol. Chem.*, 36 : 99, 1918.)

- TONIETTI F. — Importanza della determinazione della sostanze aromatiche del sangue nelle malattie renali (Reazione Xantoproteica). (*Policlinico (sez. med.)*, 36 : 163-164, March 1929.)
- TRAINA RAO G. — Sul valore della determinazione dell'azoto residuo dell'indicanemia e della reazione xantho-proteica nelle tossicosi gravidiche. (*Riv. ital. di ginec.*, 15 : 30-56, March 1933.)
- TSCHILOW K. — Ueber den klinischen Wert der Xanthoproteinreaktion (X. P. R.) in Blute. Wien: (*Arch. f. inn. Med.*, 18-19 : 67, 1929-1930.)
- WALDORP C. P. — La diazorreaccion de Andrewes y la reaccion xanthoproteica de Becher en la sangre resultados comparativos de ambas y su applicacion en el diagnostico y pronostico de las enfermedades del riñon. (*Semana med.*, 1 : 1817-1829, June 1, 1933.)
- WIDENHORN H. — Die xanthoproteinreaktion die urochromogenreaktion und die Kaolinprobe als Nierenfunktionssprüfungen. (*Ztschr. F. Urol. Chir.*, 25 : 215, 1928.)
- WUHRMANN F. — Reststickstoff und Xanthoprotein reaktion im Agonal und Leichenblut. (*Ztschr. F. Klin. Med.*, 127 : 499-513, 1934.)
- ZAMYSLOWA K. — Die Bestimmung des Indicans und der Xanthoproteinreaktion in Blute als Methode der Nierenfunktionsprüfung. (*Ztschr. f. Klin. Med.*, 116 : 732, 1931.)
- ZANOTTO G. — La reazione xanto-proteica nel siero di sangue dei vecchi in condizioni normali e patologiche. (*Diag. e tec di lab*, 8 : 561-584, Aug. 25, 1937.)

